

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS ✓
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Problem Image Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 197 51 226 C 1

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
B 65 B 3/04  
A 61 J 1/20

⑳ Aktenzeichen: 197 51 226.7-27  
㉑ Anmeldetag: 19. 11. 97  
㉒ Offenlegungstag: -  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 28. 1. 99

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:

Arzneimittel GmbH Apotheker Vetter & Co  
Ravensburg, 88212 Ravensburg, DE

⑦4 Vertreter:

Fay und Kollegen, 89073 Ulm

⑦2 Erfinder:

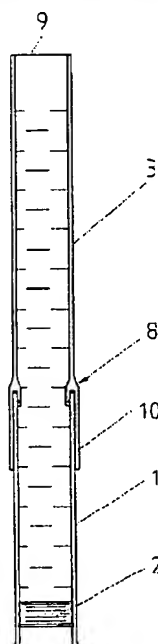
Vetter, Helmut, 88212 Ravensburg, DE; Otto,  
Thomas, 88250 Weingarten, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

DE 38 06 562 A1

⑤4 Verfahren zum Befüllen einer Spritze sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

⑤7 Das erfindungsgemäße Verfahren zum Befüllen einer Spritze, insbesondere einer Spritze dient für medizinische Zwecke, mit einer Substanz, die im in die Spritze eingefüllten Zustand einem Volumenvermindernden Verfahrensschritt, insbesondere einer Lyophilisierung, unterworfen wird. Dazu wird zunächst an dem zu befüllenden Ende des Spritzenzylinders (1) ein zum Spritzenzylinder (1) hin offener und gegen diesen abgedichteter Füllbehälter (3) aufgesetzt. Dann wird die Substanz in den Füllbehälter (3) sowie den Spritzenzylinder (1) eingebracht und anschließend die den Spritzenzylinder (1) sowie den Füllbehälter (3) füllende Substanz dem volumenvermindernden Verfahrensschritt unterworfen. Schließlich wird der Füllbehälter (3) vom Spritzenzylinder (1) abgenommen und der Spritzenzylinder (1) geschlossen oder weiteren Prozessschritten zugeführt.



197 51 226 C 1

DE 197 51 226 C 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Befüllen einer Spritze, die mit einer Substanz befüllt einem volumenvermindernden Prozeß unterworfen wird, insbesondere einer Spritze mit einer einem Lyophilisationsprozeß zu unterwerfenden Substanz für medizinische Zwecke.

Weiter betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

Bei der Herstellung von Spritzen, die mit pharmazeutischen Substanzen vorgefüllt sind, ist es oftmals erforderlich, die zunächst in gelöster Form vorliegenden Substanzen von ihrem Lösungsmittel zu befreien, um eine ausreichend lange Haltbarkeit der Substanz zu gewährleisten. Dies geschieht insbesondere durch die Lyophilisierung, wonach die Produkte in gefriergetrocknetem Zustand häufig eine erheblich höhere Stabilität und damit Haltbarkeit aufweisen. Diese lyophilisierten pharmazeutischen Produkte werden meist in sogenannten Doppelkammerspritzen untergebracht, wobei eine der beiden Kammern ein geeignetes Lösungsmittel enthält, das kurz vor der Applikation dem lyophilisierten Produkt wieder zugeführt wird. Gewöhnlich nimmt das Lyophilisat nach erfolgter Gefriertrocknung den selben Raum ein wie in gelöster Form.

Unter den Produkten, die lyophilisiert und vor der Applikation mittels eines Lösungsmittels rekonstituiert werden müssen, gibt es solche, die in ihrer lyophilisierten Form (als Lyophilisat) dem Patienten verabreicht werden. Darüber hinaus ist es für die spätere Anwendung solcher Substanzen wünschenswert, daß diese während des Gefriertrocknungsprozesses eine Volumenreduzierung erfahren, um so vom späteren Anwender gezielter appliziert werden zu können. Eine Volumenreduzierung hat jedoch beim Einsatz gewöhnlicher Injektionsgefäße die Folge, daß bei diesen Anwendungen nach erfolgter Lyophilisierung ein großes überschüssiges Volumen, das zum Abfüllen des flüssigen Produktes erforderlich war, verbleibt.

Dieses Volumen nimmt daher einerseits einen überflüssig großen Raum ein und kann darüber hinaus für den späteren Anwender während der Applikation der Substanz hinderlich sein.

Aus der DE 38 06 562 A1 ist eine Zweikammerspritze bekannt, bei der ein nach erfolgter Lyophilisierung verbleibendes, großes überschüssiges Volumen dadurch vermieden wird, daß das zu lyophilisierende Produkt in außergewöhnlich hoher Lösungskonzentration bereit gestellt wird. Dies ist jedoch gerade bei empfindlichen Produkten, die deshalb in lyophilisierter Form abgefüllt werden, in der Regel nicht möglich, so daß diese vorbekannte Art der Abfüllung meist nicht in Betracht kommt.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Befüllen einer Spritze sowie eine zu ihrer Durchführung geeignete Vorrichtung anzugeben, die es erlaubt, eine dem Volumen des lyophilisierten Produkts angepaßte Spritzengröße zu verwenden, so daß eine effektive Befüllung der Spritze möglich ist, wobei weiter die Möglichkeit bestehen soll, daß das Injektionssystem eine Öffnung mit maximaler Größe aufweist, also keine Verengung im (kanülenseitigen) Kopfbereich aufweist.

Diese Aufgabe wird in verfahrensmäßiger Hinsicht dadurch gelöst, daß an dem zu befüllenden Ende eines Spritzenzylinders ein zum Spritzenzylinder hin offener und gegen diesen abgedichteter Füllbehälter aufgesetzt wird, daß dann die Substanz eingebracht wird, wonach sich diese über den Füllbehälter hinaus bis in den Spritzenzylinder erstreckt, daß anschließend die Substanz dem volumenvermindernden Verfahrensschritt unterworfen wird, wonach

und daß schließlich der Füllbehälter vom Spritzenzylinder abgenommen und der Spritzenzylinder geschlossen oder weiteren Prozeßschritten zugeführt wird.

Der durch die Erfindung erreichte Vorteil besteht im wesentlichen darin, daß durch den Füllbehälter das effektive Volumen der Spritze vorübergehend vergrößert wird, wobei mit zunehmenden Fortschritt der Lyophilisierung, also geringer werdendem Anteil des Lösungsmittels die Substanz sich im Spritzenzylinder ansammelt, so daß am Ende der Lyophilisierung der Füllbehälter abgenommen und im übrigen erneut verwendet werden kann.

In vorrichtungsmäßiger Hinsicht wird die Aufgabe gelöst durch eine Spritze mit einer Substanz, die im in die Spritze eingefüllten Zustand einem volumenvermindernden Prozeß unterworfen wird, insbesondere einer Spritze mit einer Lyophilisierung zu unterwerfenden Substanz für medizinische Zwecke, wobei die Spritze von einem Spritzenzylinder und einem darin angeordneten Stopfen gebildet ist, an dessen einem Ende ein Kanülenansatz- oder Verschlussteil und an dessen anderem Ende eine Fingerauflage mit mit Kolbenstange ansetzbar ist, gelöst durch einen Füllbehälter, der mit einem Anschlußteil an einem der beiden Enden des Spritzenzylinders aufsetzbar, dabei zum Spritzenzylinder hin offen und gegen diesen abgedichtet ist und der im auf den Spritzenzylinder aufgesetzten Zustand an seinem oberen Ende eine Einfüllöffnung für die Substanz aufweist.

In bevorzugter Ausführungsform der Erfindung ist das Anschlußteil des Füllbehälters von einer Zylinderhülse gebildet, die den Spritzenzylinder außenseitig formschlüssig umgreift.

Weiter ist es von Vorteil, wenn das Anschlußteil des Füllbehälters einen ins Innere des Spritzenzylinders vorstehenden Kragen aufweist, dessen zur Wand des Spritzenzylinders weisende Mantelfläche mit einer Aufnahmenut für eine Dichtung versehen ist. Hierdurch ist insbesondere sicher gestellt, daß der Bereich der Innenmantelfläche zwischen der Dichtung und der Stirnseite des Spritzenzylinders nicht mit dem Lösungsmittel bzw. dem Lyophilisat in Berührung kommt, da in diesem Bereich beim späteren Verschließen des Spritzenzylinders in der Regel Dichtungsstopfen oder ähnliches eingesetzt werden.

Im übrigen kann zweckmäßigerweise auch in die zwischen der Zylinderhülse und dem Kragen gebildete Ringnut eine Dichtung eingelegt sein.

Weiter ist es im Rahmen der Erfindung vorgesehen, daß die Zylinderhülse axial über den Kragen vorsteht.

Schließlich hat es sich als zweckmäßig herausgestellt, wenn der Füllbehälter gleiche Querschnittsgestalt und -abmessungen besitzt wie der Spritzenzylinder.

Im folgenden wird die Erfindung an einem in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiel näher erläutert; es zeigen:

Fig. 1 einen Spritzenzylinder mit aufgesetztem Füllbehälter und eingefüllter, zu lyophilisierender Lösung,

Fig. 2 den Gegenstand nach Fig. 1, jedoch nach erfolgter Lyophilisierung,

Fig. 3 den nach Abschluß der Lyophilisierung verschlossenen und fertig konfektionierten Spritzenzylinder mit abgehobenem Füllbehälter,

Fig. 4 die mit X gekennzeichnete Detaildarstellung nach Fig. 3.

Die in der Zeichnung dargestellte Vorrichtung dient zum Befüllen einer Spritze, insbesondere einer Spritze für medizinische Zwecke, mit einer Substanz, die nach ihrem Einfüllen in die Spritze einem volumenvermindernden Verfahrensschritt unterworfen wird. Einen derartigen volumenvermindernden Verfahrensschritt stellt insbesondere die Lyophilisierung dar.

sungsmittel befindlicher Wirkstoff in den Spritzenzylinder gebracht und anschließend durch die Lyophilisierung das Lösungsmittel entzogen wird, so daß der Wirkstoff selbst anschließend in gefriergetrockneter Form vorliegt. Um hierbei aus den unterschiedlichsten Gründen zu vermeiden, daß im Anschluß an die Lyophilisierung ein großes freies Volumen im Spritzenzylinder 1 verbleibt, ist ein Füllbehälter 3 vorgesehen, der mit einem Anschlußteil 8 an einem der beiden Enden des Spritzenzylinders 1 aufsetzbar ist. In dem Ausführungsbeispiel ist vorgesehen, den Füllbehälter 3 am kanülenseitigen Ende des Spritzenzylinders 1 anzuordnen, wobei das andere Ende durch einen Stopfen 2 geschlossen ist.

Der Füllbehälter 3 ist dabei zum Spritzenzylinder 1 hin offen und gegen diesen abgedichtet. Im auf den Spritzenzylinder 1 aufgesetzten Zustand weist der Füllbehälter 3 an seinem oberen Ende eine Einfüllöffnung 9 für die Substanz auf.

Im einzelnen ist das Anschlußteil 8 des Füllbehälters 3 von einer Zylinderhülse 10 gebildet, die den Spritzenzylinder 1 außenseitig formschlüssig umgreift. Weiter ist das Anschlußteil 8 des Füllbehälters 3 mit einem ins Innere des Spritzenzylinders 1 vorstehendem Kragen 11 versehen, dessen zur Wand des Spritzenzylinders 1 weisende Mantelfläche mit einer Aufnahmenut für eine Dichtung 4 versehen ist. Diese Dichtung 4 ist insbesondere in der vergrößerten Darstellung nach Fig. 4 gut erkennbar. Diese Dichtung 4, die bei vollständig aufgesetztem Füllbehälter 3 mit Abstand von dem zu befüllenden Ende des Spritzenzylinders 1 angeordnet ist, sorgt darüber hinaus dafür, daß der an die Stirnseite des Spritzenzylinders 1 angrenzende Randbereich frei von Lösungsmittel bzw. Lyophilisat bleibt und somit eine geeignete saubere Dichtfläche für einen hier später einzusetzenden Stopfen 6 oder dergleichen bildet.

Darüber hinaus kann auch, wie dies wiederum aus Fig. 4 deutlich hervorgeht, in die zwischen der Zylinderhülse 10 und dem Kragen 11 gebildete Ringnut 12 eine weitere Dichtung 5 eingelegt sein.

Um dem Füllbehälter 3 einen ausreichenden Halt auf dem Spritzenzylinder 1 zu geben, steht die Zylinderhülse 10 axial über den Kragen 11 vor. Im übrigen besitzen der Füllbehälter 3 und der Spritzenzylinder 1 gleiche Querschnittsgestalt und Abmessungen, wodurch das obere Ende des Füllbehälters 3 in seiner Gestalt genau dem oberen Ende des Spritzenzylinders 1 selbst entspricht, wodurch bei Einsatz der Füllbehälter 3 keinerlei Anpassungen oder Änderungen der Befüllrichtungen – außer einer Höhenanpassung – erforderlich sind.

Die einzelnen, in den Fig. 1 bis 3 dargestellten Verfahrensschritte laufen so ab, daß zunächst der Füllbehälter 3 auf den Spritzenzylinder 1 aufgesetzt wird und sodann die Befüllung der sich in flüssiger Lösung befindlichen Substanz erfolgt, wobei sich die durch horizontale Striche in der Fig. 1 angedeutete Befüllung bis nahe zum oberen Rand des Füllbehälters 3 erstreckt.

Nach erfolgter Lyophilisierung befindet sich die durch kürzere horizontale Striche in Fig. 2 angedeutete trockene Substanz ausschließlich im Spritzenzylinder 1, so daß nun der Füllbehälter 3 abgenommen und der Spritzenzylinder 1 durch den Stopfen 6 und ein geeignetes Verschußteil 7 geschlossen werden kann, wie dies in Fig. 3 dargestellt ist.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zum Befüllen einer Spritze, die mit einer Substanz befüllt einem volumenvermindernden Prozeß

stanz für medizinische Zwecke, dadurch gekennzeichnet, daß an dem zu befüllenden Ende eines Spritzenzylinders (1) ein zum Spritzenzylinder (1) hin offener und gegen diesen abgedichteter Füllbehälter (3) aufgesetzt wird, daß dann die Substanz eingebracht wird, wonach sich diese über den Füllbehälter (3) hinaus bis in den Spritzenzylinder (1) erstreckt, daß anschließend die Substanz dem volumenvermindernden Verfahrensschritt unterworfen wird, wonach diese sich ausschließlich in dem Spritzenzylinder (1) befindet, und daß schließlich der Füllbehälter (3) vom Spritzenzylinder (1) abgenommen und der Spritzenzylinder (1) geschlossen oder weiteren Prozeßschritten zugeführt wird.

2. Vorrichtung zum Befüllen einer Spritze gemäß Verfahren nach Anspruch 1, mit einer Substanz, die im in die Spritze eingefüllten Zustand einem volumenvermindernden Prozeß unterworfen wird, insbesondere einer Spritze mit einer Lyophilisierung zu unterwerfenden Substanz für medizinische Zwecke, wobei die Spritze von einem Spritzenzylinder (1) und einem darin angeordneten Stopfen (2) gebildet ist, an dessen einem Ende ein Kanülenansatz- oder Verschußteil (7) und an dessen anderem Ende eine Fingerauflage (13) mit Kolbenstange ansetzbar ist, gekennzeichnet durch einen Füllbehälter (3), der mit einem Anschlußteil (8) an einem der beiden Enden des Spritzenzylinders (1) aufsetzbar, dabei zum Spritzenzylinder (1) hin offen und gegen diesen abgedichtet ist und der im auf den Spritzenzylinder (1) aufgesetzten Zustand an seinem oberen Ende eine Einfüllöffnung (9) für die Substanz aufweist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Anschlußteil des Füllbehälters (3) von einer Zylinderhülse (10) gebildet ist, die den Spritzenzylinder (1) außenseitig formschlüssig umgreift.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Anschlußteil (8) des Füllbehälters (3) einen ins Innere des Spritzenzylinders (1) vorstehenden Kragen (11) aufweist, dessen zur Wand des Spritzenzylinders (1) weisende Mantelfläche mit einer Aufnahmenut für eine Dichtung (4) versehen ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in die zwischen der Zylinderhülse (10) und dem Kragen (11) gebildete Ringnut (12) eine Dichtung (5) eingelegt ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zylinderhülse (10) axial über den Kragen (11) vorsteht.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Füllbehälter (3) gleiche Querschnittsgestalt und -abmessungen besitzt wie der Spritzenzylinder (1).

---

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

---

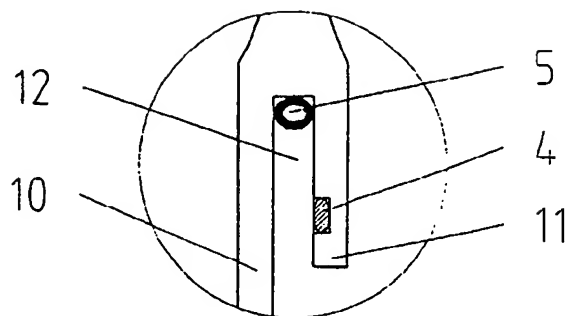


Fig. 4

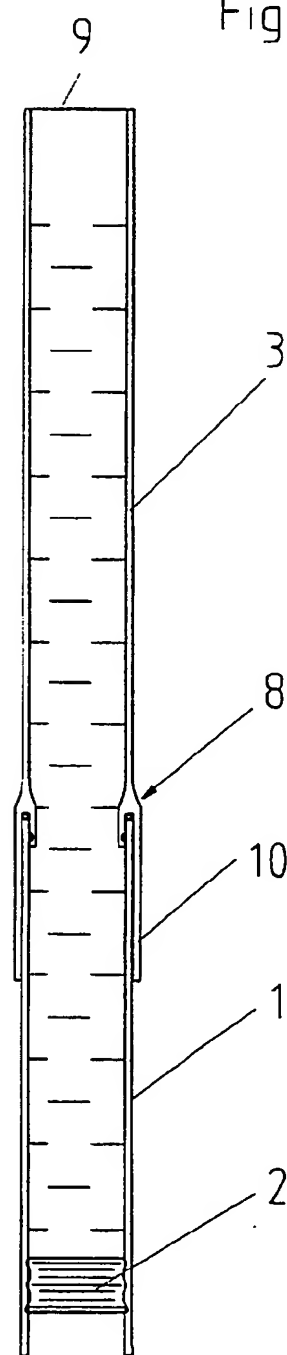


Fig. 1

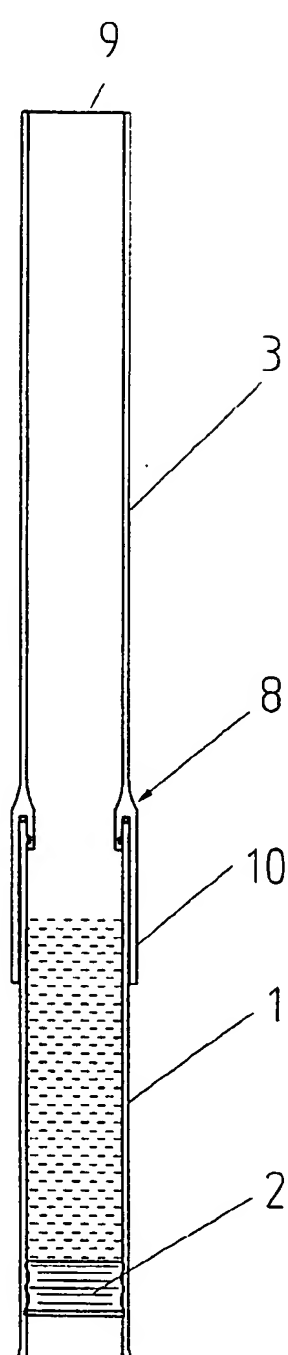


Fig. 2

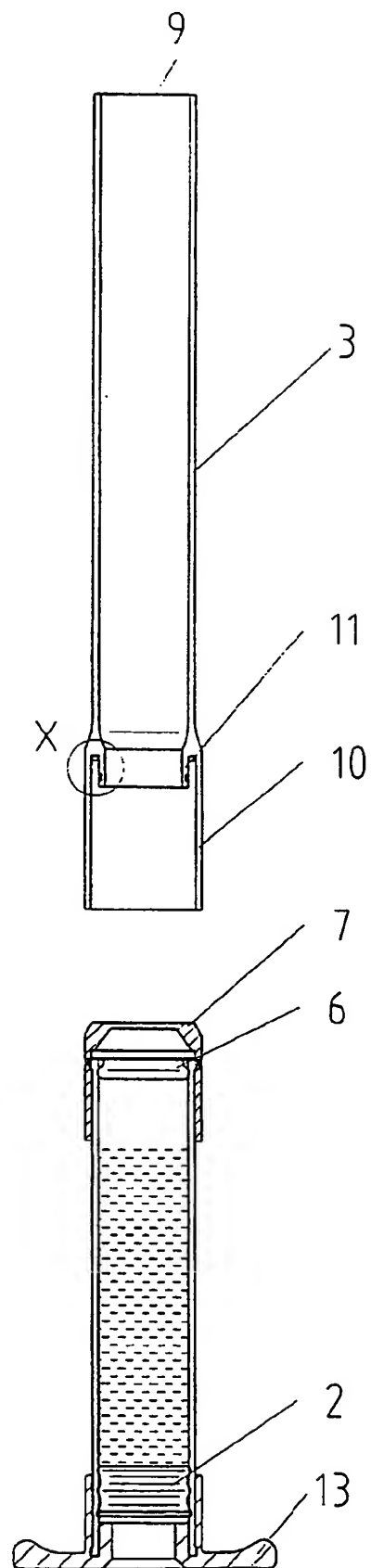


Fig. 3

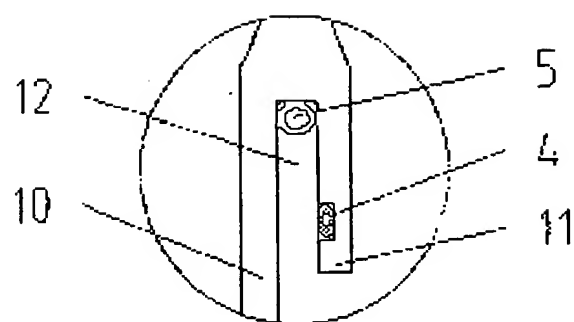


Fig. 4

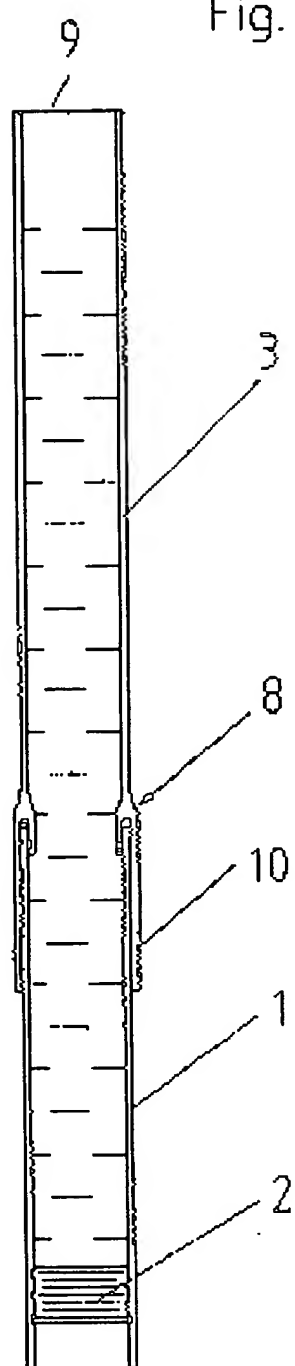


Fig. 1

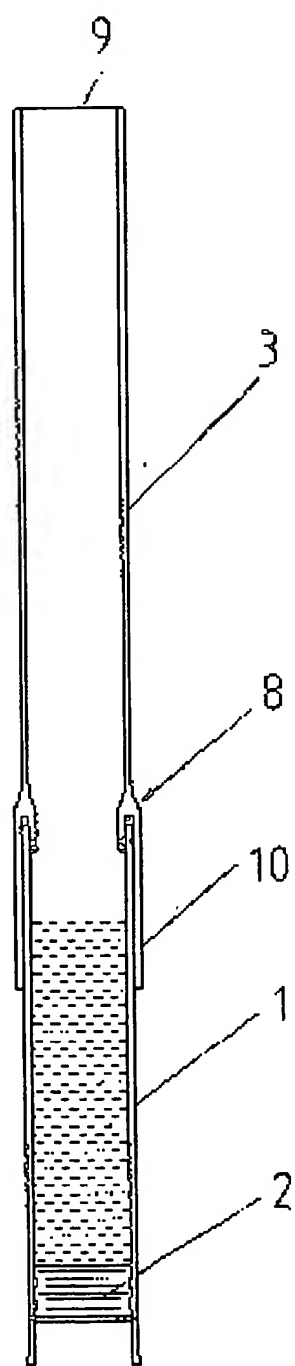


Fig. 2

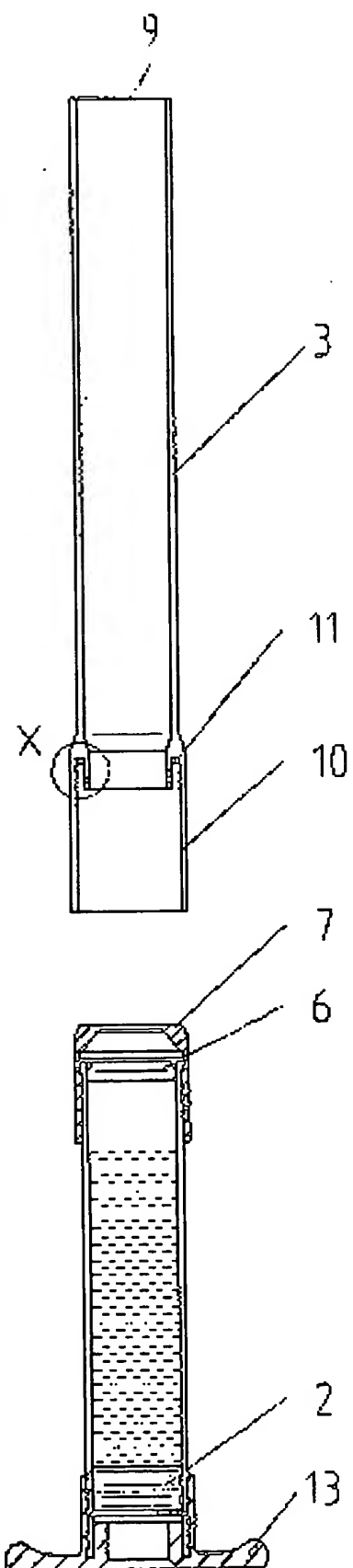


Fig. 3